



Praca poglądowa/Review paper

# Późne działania niepożądane leczenia uzupełniającego u chorych z rozpoznaniem raka piersi.

## *Late side effects of adjuvant treatment in patients with breast cancer.*

Paulina Myśliwiec<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kliniczny Oddział Onkologii, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego, ul. Zyty 26, 65-001 Zielona Góra

---

### Streszczenie

W ostatnich latach znacząco poprawiły się wyniki leczenia raka piersi. W dużej mierze związane jest to ze stosowaniem uzupełniającego leczenia systemowego.

Optymalna chemioterapia i immunoterapia oraz kompleksowa hormonoterapia przyczyniły się do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od choroby, jednak leczenie nieuchronnie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, które mogą wpływać na jakość życia chorych.

Wczesne działania niepożądane leczenia systemowego ustępują maksymalnie do 6 miesięcy od zakończenia terapii. Późne objawy uboczne mogą utrzymywać się do końca życia pacjentów, a metody ich leczenia są często niesatysfakcjonujące.

### Abstract

In last years, the results of breast cancer treatment have significantly improved. This is largely related to the use of adjuvant systemic treatment. Optimal chemotherapy, immunotherapy and hormonal therapy have

---

Adres do korespondencji

Paulina Myśliwiec

Kliniczny Oddział Onkologii,

Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego, ul. Zyty 26, 65-001 Zielona Góra

Telefon. +48 600 885 404

e-mail: [paulinamysliwiec@gmail.com](mailto:paulinamysliwiec@gmail.com)

contributed to the prolongation of overall survival and disease-free survival, but treatment is associated with side effects that may affect the quality of life.

Early side effects of systemic treatment disappear up to 6 months after the end of therapy.

Long term side effects may persist until the end of patients' lives and their treatment methods are often unsatisfactory.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, leczenie systemowe, późne objawy uboczne

**Keywords:** breast cancer, systemic treatment, late side effects

## Wstęp

Rak piersi jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet (17.379 zachorowań w 2014 roku, co stanowi 22% ogółu zdiagnozowanych nowotworów). Jest też drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (5975 zgonów w 2014 roku; 14% ogółu zgonów)[1].

W ostatnich 20 latach obserwuje się stały wzrost zachorowalności na raka piersi w Polsce i na świecie, równocześnie odnotowuje się spadek umieralności z powodu tego nowotworu. Poprawa wyników leczenia raka piersi jest związana zarówno ze zwiększeniem częstotliwości wykrywania choroby we wczesnym stadium, jak również ze stosowaniem systemowego i miejscowego leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny.

Współczesne leczenie raka piersi jest postępowaniem wielodyscyplinarnym, w które zaangażowani są patolodzy, chirurdzy onkologiczni, onkolodzy kliniczni i radioterapeuci, a także zespół fachowców zajmujących się leczeniem wspomagającym.

Niezwykle istotnym elementem prawidłowo zaplanowanego leczenia raka piersi jest optymalna terapia systemowa: chemioterapia, hormonoterapia i leczenie ukierunkowane na cele molekularne.

W momencie diagnozy, a później ustalania planu leczenia uwaga pacjentki i lekarza skupia się przede wszystkim na uzyskaniu maksymalnego efektu terapeutycznego, jakim jest wyleczenie, a dyskusja o powikłaniach terapii dotyczy głównie wczesnych działań niepożądanych, takich jak mdłości i wymioty, utrata włosów, zespół zmęczenia, mielosupresja. W tym momencie zarówno dla lekarza, jak i chorego mało istotne wydają się odległe powikłania terapii, zyskują one jednak na znaczeniu u „wyleczonych” pacjentek, gdyż mogą znacznie obniżyć jakość ich życia.

Dlatego bardzo ważnym aspektem ustalania planu leczenia powinna być analiza potencjalnych późnych działań niepożądanych, takich jak: kardiotoxycywność, neurotoksycywność, osteoporoza, zaburzenia funkcji rozrodczych, przedwczesna menopauza czy wtórne nowotwory szpiku kostnego.

## KARDIOTOKSYCZNOŚĆ

Leczenie systemowe raka piersi może istotnie wpływać na układ sercowo-naczyniowy i powodować trwałą utratę masy mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu i przewodzenia, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie mięśnia sercowego oraz sprzyjać incydentom

- zakrzepowo - zatorowym [2].
- Czynnikiem ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego w trakcie terapii onkologicznej raka piersi są:
- choroba serca w wywiadzie,
- cukrzyca,
- choroba wątroby,
- niewydolność nerek,
- wysokie dawki kumulacyjne cytostatyków,
- radioterapia poprzedzająca lub współistniejąca (>20 Gy),
- chemioterapia w wywiadzie,
- równoczesne stosowanie różnych leków onkologicznych (np. antracykliny z trastuzumabem),
- wiek > 65 r.ż.,
- płeć żeńska,
- rasa czarna [2,3].

Najpoważniejszym powikłaniem leczenia systemowego raka piersi jest związana z chemioterapią antracyklinami trwała dysfunkcja mięśnia sercowego (CRDC- chemotherapy related cardiac dysfunction) [3]. Zaburzenie to może występować w początkowej fazie bezobjawowo, jedynie jako spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF, left ventricular ejection fraction), w dalszym etapie może jednak rozwinąć się objawowa niewydolność krążenia (CHF- chronic heart failure).

Najczęściej stosowane leki z grupy antracyklin to doksorubicyna i epirubicyna. Ryzyko trwałego uszkodzenia mięśnia sercowego jest związane z całkowitą otrzymaną dawką antracyklin i wzrasta znacząco po podaniu dawki doksorubicyny > 250 mg/m<sup>2</sup> lub epirubicyny >600 mg/m<sup>2</sup>. Zwiększone ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego może jednak występować już przy mniejszej dawce antracyklin (doksorubicyny < 250 mg/m<sup>2</sup> lub epirubicyny < 600 mg/m<sup>2</sup>) i obecności jednego z poniższych czynników:

- co najmniej dwa czynniki ryzyka: palenie, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, otyłość
- starszy wiek ≥ 60 lat
- zaburzenia funkcji serca (np. graniczna LVEF: 50% -55%, przebyty zawał serca, umiarkowana wada serca) [4].

W kilku badaniach klinicznych wykazano, że epirubicyna jest tak samo skuteczna jak doksorubicyna i charakteryzuje się istotnie niższym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [5,6].

Lekiem mogącym mieć zastosowanie w terapii prewencyjnej kardiomiopatii poantracyklinowej jest deksrazoksan, jednak stosowanie go budzi kontrowersje ze względu na prawdopodobne addycyjne działanie mielosupresyjne w skojarzeniu z terapią antracyklinami, a także podejrzewane obniżenie skuteczności działania przeciwnowotworowego antracyklin [7,8]. Lek nie jest w Polsce refundowany.

Bardzo istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w trakcie terapii uzupełniającej jest kojarzenie kilku rodzajów leczenia. Taka sytuacja może mieć miejsce w przypadku połączenia leków z dwóch najbardziej aktywnych grup w terapii raka piersi: antracyklin i taksanów.

Dołączenie cytostatyków z grupy taksanów: paclitakselu i docetakselu, do terapii antracyklinami znacząco poprawiło skuteczność leczenia raka piersi. Leki z tej grupy mogą jednak oddziaływać na farmakokinetykę i farmakodynamikę doksorubicyny i przy ich jednoczasowym stosowaniu szybciej i częściej odnotowywano pojawienie się objawowej niewydolności serca [9]. Przy kojarzeniu doksorubicyny z paclitaksem o 100% wzrasta pole pod krzywą tj. AUC dla toksycznego metabolitu doksorubicyny tzw. doxolu [10]. Liczne dane wskazują, że to doxol jest kluczowym czynnikiem w rozwoju kardiomiopatii poantracyklinowej [11].

W świetle aktualnych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności chemioterapii uzupełniającej raka piersi, m.in. z metaanalizy EBCTCG zaprezentowanej podczas 40th Breast Cancer Conference San Antonio 2017, jednoczasowe stosowanie antracyklin i taksanów nie powinno mieć miejsca w praktyce klinicznej, leki te należy stosować w sposób sekwencyjny.

Odnotowana w ostatnich latach poprawa rokowania chorych na raka piersi z nadekspresją receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) jest związana z wprowadzeniem leczenia uzupełniającego trastuzumabem-przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko temu receptorowi. Skuteczność stosowania trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym potwierdzono w 4 dużych badaniach klinicznych na grupie ponad 12000 chorych [12,13,14]. Kardiotoxyczność, która dodatkowo może się nasilać w skojarzeniu z chemioterapią i radioterapią jest najpoważniejszym działaniem niepożądanym trastuzumabu.

Przy jednoczasowym stosowaniu antracyklin i trastuzumabu niewydolność serca pojawiała się aż u 27% leczonych [15], dlatego też terapię trastuzumabem rozpoczyna się po zakończeniu podawania antracyklin, najczęściej w skojarzeniu z terapią taksanem. Według aktualnych zaleceń ESMO wszystkie chore leczone chemioterapią i trastuzumabem powinny mieć wykonywane badanie echokardiograficzne przed rozpoczęciem chemioterapii, po 3, 6, 9 miesiącach w trakcie leczenia, po 12,18 miesiącach od momentu zakończenia terapii oraz w momencie pojawienia się dolegliwości wskazujących na niewydolność serca. Należy także wykonywać badanie echokardiograficzne po 4 i 10 latach u chorych, którzy otrzymali dawkę kumulacyjną doksorubicyny >240 mg/m<sup>2</sup> lub epirubicyny >360 mg/m<sup>2</sup> [16]. Niestety, taki rytm kontroli jest w codziennej praktyce rzadko przeprowadzany.

Bardzo ważnym elementem uzupełniającego leczenia systemowego chorych na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych jest hormonoterapia, która stosuje się przez okres 5–10 lat. Zazwyczaj przedłużoną hormonoterapię zaleca się chorym z większym ryzykiem nawrotu raka

piersi, u których wcześniej stosowano chemioterapię.

Terapia hormonalna również może wpływać na układ sercowo-naczyniowy, modulować czynniki ryzyka chorób serca, i zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych [17]. W badaniach klinicznych z udziałem chorych na wczesnego raka piersi leczonych inhibitorem aromatazy lub tamoksyfenem lub sekwencją obu leków, nie wykazano różnic dotyczących ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego, miażdżycy lub zawału serca między obiema grupami. U chorych leczonych inhibitorem aromatazy częściej rozwijało się nadciśnienie tętnicze, natomiast chore leczone tamoksyfenem częściej miały epizody udaru mózgu lub zakrzepowo-zatorowe [18].

Zgodnie ze standardami internistycznej opieki kardiologicznej nad pacjentkami z rakiem piersi należy u wszystkich chorych zalecić [19]:

- całkowitego zaprzestania aktywnego i biernego palenia papierosów,
- utrzymywania optymalnego ciśnienia tętniczego krwi <130/80 mmHg,
- zwalczania zaburzeń profilu lipidowego poprzez stosowanie diety niskocholesterolowej i w razie potrzeby leków hipolipemizujących,
- utrzymywania prawidłowej masy ciała,
- dbania o prawidłowe stężenie glikemii,
- jako działania prewencyjne, u chorych z czynnikami ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego, w momencie rozpoczęcia leczenia należy rozważyć stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-I) w maksymalnej dawce tolerowanej
- u chorych z uszkodzeniem mięśnia sercowego należy zastosować podwójne leczenie: ACE-I + beta-adrenolitykiem w trakcie leczenia i po jego zakończeniu,
- u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych należy zastosować leczenie przeciwkrzepliwne heparynami drobnocząsteczkowymi.

## NEUROTOKSYCZNOŚĆ

Istotnym powikłaniem terapii taksanami jest polineuropatia obwodowa (chemotherapy-induced peripheral neuropathy - CIPN), która w stopniu G2-G4 dotyczy około 13-27% chorych leczonych paclitakselem i docetakselem w schematach sekwencyjnych z antracyklinami [20].

Dostępne dane naukowe nie potwierdziły korelacji między wystąpieniem i stopniem nasilenia neuropatii, a lepszą odpowiedzią na leczenie taksanami [21]. Niestety, nie dysponujemy wiarygodnymi, potwierdzonymi naukowo metodami leczenia w przypadku stwierdzenia objawów polineuropatii obwodowej. Jedynym lekiem, którego działanie zostało udowodnione jest duloksetyna [22]. Obiecujące wydają się rezultaty suplementacji witaminy B12, fizykoterapii czy różnych form neuromodulacji- wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

Częstym zaburzeniem obserwowanym u chorych w trakcie i po zakończeniu leczenia systemowego raka piersi są zaburzenia funkcji poznawczych. Bezpośredni wpływ chemioterapii i/lub hormonoterapii na występowanie dysfunkcji jest trudny do jednoznacznego potwierdzenia. Ustalono, iż czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu zaburzeń funkcji poznawczych mogą być: starszy wiek, długość trwania terapii, współwystępowanie innych działań niepożądanych leczenia [23]. Na podstawie danych z badań klinicznych stwierdzono, iż najbardziej efektywne w zapobieganiu i leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych mogą być: trening kognytywny oraz aktywność fizyczna, natomiast badane środki farmakologiczne- substancje psychostymulujące, epoetyna alfa oraz ginko-biloba nie wykazały skuteczności [24].

Ważną informację uzyskano z badania Co-SOFT, w którym stwierdzono, niestety na małej grupie chorych, brak wpływu supresji jajników na funkcje poznawcze [25].

## WTÓRNE NOWOTWORY SZPIKU KOSTNEGO

Pierwsze przypadki białaczki indukowanej chemioterapią raka piersi zareportowano w latach 80. XX wieku [26]. W analizie NSABP z 2000 roku odnotowano, w okresie 8-letniej obserwacji chorych po leczeniu schematem AC (doksorubicyna z cyclofosfamidem), 0,27% przypadków nowotworów szpiku kostnego: ostrej



białaczki szpikowej (AML) i zespołów mielodysplastycznych (MDS). Ryzyko było większe u chorych leczonych schematami ze zwiększoną gęstością dawki, u tych, którzy otrzymywali czynniki wzrostu granulocytów oraz leczonych dodatkowo adjuwantową radioterapią [27].

W kolejnych analizach potwierdzono, iż wprawdzie ryzyko pojawienia się wtórnego nowotworu szpiku kostnego po leczeniu systemowym nie jest duże, to jednak nie osiąga fazy plateau i wzrasta dalej po 5-letnim okresie obserwacji: ryzyko po 5-ciu latach 0,24% vs ryzyko po 10 latach 0,48% [28].

Niestety, brak danych z obserwacji chorych po leczeniu uzupełniającym schematami niezawierającymi antracyklin, opartymi o taksany i cyclofosfamid.

## ZABURZENIA FUNKCJI ROZRODCZYCH I PRZEDWCZESNA MENOPAUAZA

Czynnikami predykcijnymi wygasania funkcji jajników pod wpływem chemioterapii jest wiek i rodzaj zastosowanego schematu leczenia. Cytostatykiem najczęściej indukującym menopauzę jest cyclofosfamid, a jego działanie na gonady jest zależne od skumulowanej dawki.

Okolo 35% chorych leczonych schematem AC pozostaje niemiesiączkujących po 12 miesiącach od zakończeniu leczenia, procent ten wzrasta do 45%, jeśli w leczeniu zastosujemy dodatkowo sekwencyjnie taksany, zaś po zastosowaniu schematu CMF (cyclofosfamid, metotreksat, 5Fluorouracyl) wynosi nawet 60% [29]. Większość chorych w wieku poniżej 35 roku życia powraca do miesiączkowania po chemioterapii, podczas gdy większość chorych powyżej 40 roku życia zaprzestaje miesiączkowania po chemioterapii.

Przedwczesna menopauza powoduje znaczne pogorszenie jakości życia chorych związane z występowaniem objawów takich jak: uderzenia gorąca, suchość pochwy, zaburzenia funkcji seksualnych. Dane z badań klinicznych wskazują na potencjalną rolę analogów gonadoliberyn w ochronie gonad w trakcie chemioterapii u pacjentek z estrogeno-niezależnym rakiem piersi [30,31].

Chorym z rakiem piersi, które planują macierzyństwo po chemioterapii, można proponować mrożenie tkanek jajnika lub mrożenie oocytów przed rozpoczęciem systemowej terapii onkologicznej. Zabieg pobrania fragmentu jajnika nie wymaga specjalnego przygotowania. Po zakończeniu terapii onkologicznej fragmenty przechowywanej tkanki jajnika można rozmrozić i przeszczepić w miejsce pozostawionych jajników (ortotropowo) lub w innej lokalizacji (heterotropowo). Do przeprowadzenia zamrożenia oocytów konieczna jest wcześniejsza 10–14-dniowa stymulacja owulacji, a następnie pobranie oocytów. Stymulacja owulacji wiąże się z licznymi obawami, zwłaszcza u chorych na hormonozależnego raka piersi.

Metody wspomagania rozrodu zastosowane przed rozpoczęciem systemowej terapii onkologicznej stanowią najbardziej wiarygodną strategię zachowania płodności, niemniej część chorych może mieć zastrzeżenia natury etycznej. W Polsce obie techniki są mało popularne.

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że ciąża u kobiet, które przeszły leczenie z powodu raka piersi, nie zwiększa ryzyka wznowy nowotworu ani zgonu. Wyniki metaanalizy oceniającej ponad 14 000 chorych na raka piersi przed menopauzą wskazują nawet na lepsze rokowanie kobiet, które zaszły w ciążę po leczeniu onkologicznym [32]. Przeprowadzono również badanie, w którym sprawdzono, czy wyniki odległe zależą od stanu ekspresji receptorów steroidowych. Porównano losy 333 kobiet, które zaszły w ciążę po leczeniu z powodu raka piersi, z 874 chorymi, które nie rodziły dzieci po leczeniu [33]. Wykazano, że ryzyko nawrotu hormonozależnego raka piersi było takie samo jak w grupie kobiet, które nie zaszły w ciążę po zakończeniu leczenia onkologicznego.

Co ważne, usunięcie ciąży u kobiety, która w przeszłości chorowała na raka piersi, nie poprawiło wyników leczenia. Stwierdzono, podobnie jak we wcześniej omówionej metaanalizie, większe odsetki OS u chorych, które zaszły w ciążę.

U chorych będących w trakcie uzupełniającej hormonoterapii, które chciałyby zrealizować plany macierzyńskie, nie wskazano optymalnego czasu na zajście w ciążę. Trwa badanie kliniczne POSITIVE, w którym biorą udział chore na hormonozależnego raka piersi (do 42 lat) chcące zajść w ciążę. Po 18–30 miesiącach hormonoterapii pacjentka może ją przerwać, zajść w ciążę, urodzić dziecko/dzieci, a następnie kontynuować terapię. Celem badania jest ustalenie bezpieczeństwa

takiego postępowania. Badanie trwa, natomiast zgodnie z konsensusem St Gallen 2015 już teraz można rozważyć takie działanie u młodych kobiet o małym ryzyku nawrotu raka piersi.

## OSTEOPOROZA

Osteoporoza jest chorobą charakteryzująca się postępującym ubytkiem masy kostnej, osłabieniem struktury przestrzennej kości i zwiększoną podatnością na złamania.

W miarę poprawy wyników leczenia i wydłużania się przeżycia chorych na raka piersi coraz częściej stwierdza się następstwa leczenia przeciwnowotworowego w obrębie układu kostnego.

Za utratę masy kostnej u chorych na raka piersi odpowiada wiele mechanizmów. Najpoważniejszej utraty masy kostnej doświadczają chore przed menopauzą, u których pod wpływem chemioterapii lub leczenia hormonalnego dochodzi do ablacji jajników.

Terapia tamoxifenem u kobiet przed menopauzą nasila osteopenię i osteoporozę [34], inaczej niż u kobiet po menopauzie, u których powoduje działanie protekcyjne ze względu na częściowe działanie agonistyczne w stosunku do receptora estrogenowego [35].

W ostatnich latach wzrosło znaczenie inhibitorów aromatazy w terapii hormonalnej pacjentek po menopauzie. W tej grupie chorych naturalnie dochodzi do utraty gęstości kości. Inhibitory aromatazy, poprzez silne działanie antyestrogenowe, znacząco nasilają ten proces [36].

W trakcie terapii inhibitorem aromatazy należy regularnie monitorować stan gęstości kości, zaleca się również regularną aktywność fizyczną oraz suplementację wapnia i witaminy D<sub>3</sub>.

Dane z ostatnich badań wskazują na znaczące korzyści ze stosowania bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym u chorych po menopauzie [37]. Dotyczy to również pacjentek, u których stosowana jest supresja jajników za pomocą analogów gonadoliberyn. Rekomendowane schematy stosowania bisfosfonianów to podawanie kwasu zoledronowego co 6 m-cy przez okres 5 lat lub kłodronianu doustnie codziennie przez 3 lata.

## Podsumowanie

Z badań oceniających jakość życia chorych po leczeniu uzupełniającym raka piersi wynika, iż doświadczają one szeregu dolegliwości, które są związane z przebytą terapią.

Najczęstszymi i wymagającymi interwencji problemami zgłaszanymi przez chore są zaburzenia snu i zaburzenia funkcji poznawczych (prawie 40% chorych), dolegliwości związane z menopauzą, przede wszystkim zaburzenia funkcji seksualnych i uderzenia gorąca (ponad 40% obserwowanych), dolegliwości ze strony stawów (37%), zespół zmęczenia (31%), polineuropatia (21%) [38].

W świetle powyższych danych istnieje konieczność dalszego poszukiwania czynników predykcyjnych i prognostycznych dla wyboru optymalnego leczenia systemowego. Deeskalacja terapii niesie ze sobą szansę uniknięcia późnych działań niepożądanych, które pogarszają jakość życia chorych. W sytuacji konieczności stosowania - ze względu na zaawansowanie lub cechy biologiczne nowotworu - agresywnego leczenia systemowego, konieczne jest przedyskutowanie z chorą potencjalnych późnych efektów, możliwości ich zapobiegania, a w sytuacji wystąpienia objawów niepożądanych stosowanie odpowiednich metod leczenia.

## Konflikt interesu/ Conflict of interest

Nie występuje / None

## Finansowanie/ Financial suport

Nie występuje / None

## Etyka/ Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo / References**

- [1] Didkowska J, Wojciechowska U, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2015.
- [2] Yeh E, Tong A, Lenihan D, Yusuf S, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109:3122-3131
- [3] Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb J: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32:302-314
- [4] Armenian S, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine L, Denduluri N, Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017 Mar 10;35(8):893-911
- [5] Perez D, Harvey V, Robinson B, Atkinson C, Dady P, Kirk A et al. A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991 Dec;9(12):2148-52
- [6] Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen B, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Nov;16(11):3502-8
- [7] Tahover E, Segal A, Isacson R, Rosengarten O, Grenader T, Gips M et al. Dexrazoxane added to doxorubicin-based adjuvant chemotherapy of breast cancer: a retrospective cohort study with a comparative analysis of toxicity and survival. *Anicancer Drugs.* 2017 Aug;28(7):787-794.
- [8] Hrdina R, Gersl V, Klimtova I, Simunek T, Machackova J, Adamcova M. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2000;43(3):75-82
- [9] Gianni L, Munzone E, Capri G, Fulfaro F, Tarenzi E, Villani F et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol.* 1995 Nov;13(11):2688-99
- [10] Gianni L, Viganò L, Locatelli A, Capri G, Giani A, Tarenzi E et al. Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997 May;15(5):1906-15.
- [11] Olson R, Mushlin P. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J.* 1990 Oct;4(13):3076-86.
- [12] Cameron D, Piccart-Gebhart M, Gelber R, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.
- [13] Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1273-83.
- [14] Perez E, Romond E, Suman V, Jeong J, Sledge G, Geyer C Jr et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 20;32(33):3744-52.
- [15] Seidman A, Hudis C, Pierrri M, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1215-21.
- [16] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri M et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012; 23: 155-66.
- [17] Lenihan D, Esteve F. Multidisciplinary strategy for managing cardiovascular risks when treating patients with early breast cancer. *Oncologist.* 2008 Dec;13(12):1224-34.
- [18] Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hoctin-Boes G et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2006 Aug;7(8):633-43.
- [19] Opolski G, Krzakowski M, Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Rekomendacje krajowego Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego u chorych na raka piersi, Medical Education sp.z o.o., Warszawa 2010
- [20] Sparano J, Wang M, Martino S, Jones V, Perez E, Saphner T et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment

- of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1663-71.
- [21] Schneider B, Zhao F, Wang M, Stearns V, Martino S, Jones V, Perez E et al. Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 1;30(25):3051-7.
- [22] Kim P, Johnson C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017 Oct;30(5):570-576.
- [23] Meattini I, Desideri I, Francolini G, Vannini A, Perna M, Garlatti P et al. Systemic therapies and cognitive impairment for breast cancer: an overview of the current literature. *Med Oncol.* 2017 May;34(5):74
- [24] Chan R, McCarthy A, Devenish J, Sullivan K, Chan A. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2015 Mar;51(4):437-50
- [25] Phillips K, Regan M, Ribí K, Francis P, Puglisi F, Bellet M et al. Adjuvant ovarian function suppression and cognitive function in women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2016 Apr 26;114(9):956-64
- [26] Asbjørnsen G, Godal HC, Myhre K., Acute myelogenous leukemia after cytostatic therapy of breast cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1981 Feb 28;101(6):387-8. Norwegian
- [27] Smith R. Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: review of the literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Clin Breast Cancer.* 2003 Oct;4(4):273-9. Review.
- [28] Wolff A, Blackford A, Visvanathan K, Rugo H, Moy B, Goldstein L et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the national comprehensive cancer network experience. *J Clin Oncol* 2015 Feb 1;33(4):340-8
- [29] Petrek J, Naughton M, Case L, Paskett E, Naftalis E, Singletary S et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006 Mar 1;24(7):1045-51
- [30] Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial., *JAMA* 2011 Jul 20;306(3):269-76.
- [31] Munhoz R, Pereira A, Sasse A, Hoff P, Traina T, Hudis C et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Jan;2(1):65-73
- [32] Valachis A, Tsali L, Pesce L.L.et al., Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010; 12: 786–793.
- [33] Azim H.A. Jr., Kroman N., Paesmans M. i wsp. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 1: 73–79.
- [34] Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T, Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status, *J. Clin. Oncol.* 2006; 4: 675–680.
- [35] Hadji P. Guidelines for Osteoprotection in Breast Cancer Patients on an Aromatase Inhibitor, *Breast Care* 2010;5:290–296
- [36] Hong A, Kim J, Lee K, Kim T, Im S, Kim T et al. Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporos Int.* 2017 Apr;28(4):1413-1422
- [37] Dhesy-Thind S, Fletcher G, Blanchette P, Clemons M, Dillmon M, Frank E et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 20;35(18):2062-2081
- [38] Schmidt M, Wiskemann J, Steindorf K. Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. *Qual Life Res.* 2018 May 8.